

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-40999

(43) 公開日 平成8年(1996)2月13日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 217/20		7457-4H		
A 6 1 K 31/135		9455-4C		
31/165		9455-4C		
31/40	AAE			
31/435	AAK			

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-183379

(22) 出願日 平成6年(1994)8月4日

(71) 出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72) 発明者 藤井 光夫

茨城県筑波郡伊奈町勘兵衛新田33-58

(72) 発明者 林辺 敏

東京都足立区中川4-43-25 リムジェール・ピース201

(72) 発明者 塚本 紳一

茨城県つくば市小野川4-14

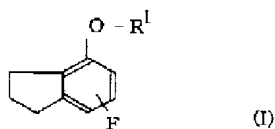
(74) 代理人 弁理士 長井 省三 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フルオロインダン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 一般式 (I) で示されるフルオロインダン誘導体又はその塩。



〔式中、R¹は1位が置換されていてもよいピペリジニル基あるいはピペリジニルメチル基、1位が置換されていてもよいピロリジニル基あるいはピロリジニルメチル基、キヌクリジニル基、ω位がアミノ、ジメチルアミノあるいはジエチルアミノ等で置換された低級アルキル基、等である〕

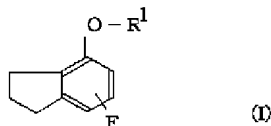
【効果】 一般式 (I) の化合物は抗うつ活性ならびに抗不安活性を有し、うつ症等の治療に有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

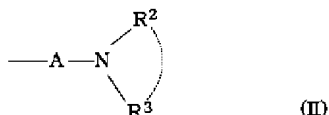
【化1】



(式中の記号は以下の通りである。

R¹: ①下式(II)で示される基

【化2】

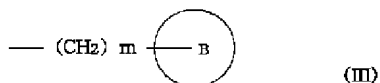


A: ヒドロキシ基で置換されてもよい低級アルキレン基
 R², R³: 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基

点線: R²とR³は隣接する窒素原子と一体となって環原子4乃至8個の含窒素飽和ヘテロ環を形成することができる。

②下式(III)で示される基

【化3】

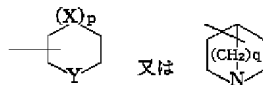


B環: (i)未置換若しくは置換の窒素原子1乃至2個を含有する、環原子4乃至8個の含窒素飽和ヘテロ環又は環原子6乃至12個の2環式含窒素飽和架橋ヘテロ環
 (ii)アミノ基又は置換アミノ基で置換された環原子4乃至8個のシクロアルキル基

m: 0又は1)で示されるフルオロインダン誘導体又はその塩。

【請求項2】 B環が

【化4】



(式中の記号は以下の意味を示す。

X: 式-CH₂-で示される基又は式-NR⁴-で示される基

Y: 式-NR⁵-で示される基又は式-CHR⁶-で示される基

R⁴, R⁵: 同一又は異なって水素原子, 低級アルキル基, アラルキル基, アシル基又は低級アルコキシカルボニル基

R⁶: アミノ基, モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基又は低級アルコキシカルボニルアミノ基

p: 0又は1

q: 1乃至3の整数)である請求項1記載のフルオロインダン誘導体又はその塩。

2

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、抗うつ活性ならびに抗不安活性を有するフルオロインダン誘導体又はその塩に関する。

【0002】

【従来の技術】現在、抗うつ作用にセロトニン(5-HT)が関与していることが報告され[新脳のレセプター, 小川紀雄編著, 世界保健通信社(1991等)], 5-HT再取り込み阻害または5-HT受容体との作用についての研究がなされている。抗うつ剤としてアミトリプチリン等の三環系化合物が広く臨床に使用されている。しかし、アミトリプチリンも5-HT再取り込み阻害または5-HT₂受容体拮抗作用を有するものの、5-HT₂受容体拮抗作用以外にノルアドレナリン再取り込み阻害作用及び抗コリン作用を有し、非選択的作用も示すため、口渇または尿閉等の副作用を引き起こす原因になっていると考えられている。

【0003】従って、選択的に5-HTの再取り込み阻害または選択的に5-HT₂受容体に作用するものは、副作用の少ない薬剤であることが示唆される。選択的に5-HT再取り込み阻害をする薬剤として例えばフルオキセチンが臨床に用いられているが、その治療過程において不安惹起や不眠等の作用を有することが報告されている(Physician's Desk Reference, Medical Economics Company, Oradell, NJ(1990))。

また、選択的な5-HT₂受容体拮抗作用を有する薬剤として、例えばミアンセリンは抗うつ薬として知られている。一方、種々の研究の結果、選択的に5-HT再取り込み阻害作用かつ選択的に5-HT₂受容体拮抗作用を併用する化合物が抗うつ剤として望ましいと期待されている[Cell, Biology to Pharmacology and Therapeutics, 488-504(1990), Psychopathology, 22[suppl 1]22-36(1989), J. Clin. Psychiatry, 52, 34-38(1991), Psychopharmacol. Bull., 26, 168-171(1990), Br. J. Pharmacol., 100, 793-799(1990)]。

この選択的5-HT再取り込み阻害作用かつ5-HT₂受容体拮抗作用の両作用を有する薬剤はほとんど知られておらず、そのうちトラゾドンが併用するとされている。しかしながら、その5-HT再取り込み阻害作用は非常に弱く、両作用を有する薬剤とは言えずその抗うつ作用および抗不安作用は5-HT₂受容体拮抗作用に基づくものであるとの報告があり[Marek G. J. et al., Psychopharmacology, 109, 2-11(1992)]。また、トラゾドンは上記両作用を示す他にα₁受容体親和性を有するためこれに基づく副作用が生じることが報告されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、選択的5-HT再取り込み阻害作用を有し、かつ5-HT₂受容体拮抗作用を有し、医薬的に抗うつ及び抗不安作用に有用

3

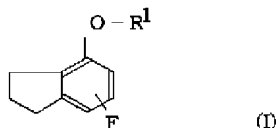
な、副作用の少ない薬剤を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は一般式 (I)

【0006】

【化5】

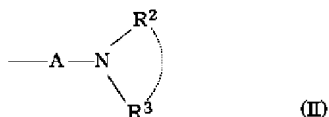


(式中の記号は以下の通りである。

R¹ : ①下式 (II) で示される基

【0007】

【化6】



A : ヒドロキシ基で置換されてもよい低級アルキレン基

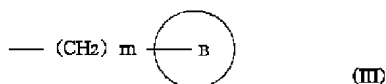
R², R³ : 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基

点線 : R² と R³ は隣接する窒素原子と一体となって環原子4乃至8個の含窒素飽和ヘテロ環を形成することができる。

②下式 (III) で示される基

【0008】

【化7】



B環 : (i)未置換若しくは置換の窒素原子1乃至2個を含有する、環原子4乃至8個の含窒素飽和ヘテロ環又は環原子6乃至12個の2環式含窒素飽和架橋ヘテロ環

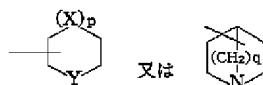
(ii)アミノ基又は置換アミノ基で置換された環原子4乃至8個のシクロアルキル基

m : 0又は1、以下同様)で示されるフルオロインダン誘導体又はその塩である。

好ましくは上記B環が

【0009】

【化8】



(式中の記号は以下の意味を示す。

X : 式 -CH₂- で示される基又は式 -NR⁴- で示される基

Y : 式 -NR⁵- で示される基又は式 -CHR⁶- で示される基

R⁴, R⁵ : 同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、アラルキル基、アシル基又は低級アルコキシカルボ

4

ニル基

R⁶ : アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基又は低級アルコキシカルボニルアミノ基

p : 0又は1

q : 1乃至3の整数)である化合物である。

【0010】以下、本発明化合物 (I) につき、詳述する。本明細書の一般式の定義において特に断らない限り、「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。「低級アルキル基」として

10 は、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1乃至3個の低級アルキル基であり、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等である。Aにおいて「ヒドロキシ基で置換されてもよい低級アルキレン基」のうち、「低級アルキレン基」としては、メチレン基、エチレン基、メチルメチレン基、トリメチレン基、ジメチルメチレン基、テトラメチレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、ペンタメチレン基、1-メチルテトラメチレン基、2-メチルテトラメチレン基、3-メチルテトラメチレン基、4-メチルテトラメチレン基、1,1-ジメチルトリメチレン基、2,2-ジメチルトリメチレン基、3,3-ジメチルトリメチレン基、1,3-ジメチルトリメチレン基、2,3-ジメチルトリメチレン基、1,1,2-トリメチルエチレン基、ヘキサメチレン基、1,1-ジメチルテトラメチレン基、2,2-ジメチルテトラメチレン基であり、好適にはメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基である。

【0011】「ヒドロキシ基置換低級アルキレン基」としては、上記低級アルキレン基の任意の位置に1個のヒドロキシ基が置換された基であり、ヒドロキシメチレン基、ヒドロキシエチレン基、1-ヒドロキシトリメチレン基、2-ヒドロキシトリメチレン基、1-ヒドロキシテトラメチレン基、2-ヒドロキシテトラメチレン基、3-ヒドロキシテトラメチレン基、4-ヒドロキシテトラメチレン基、1-ヒドロキシペンタメチレン基、2-ヒドロキシペンタメチレン基等が挙げられる。「R²

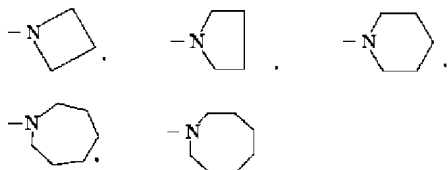
5

6

とR³は隣接する窒素原子と一体となって形成する環原子4乃至8個の含窒素飽和ヘテロ環」としては、下記式で示される基が挙げられる。

【0012】

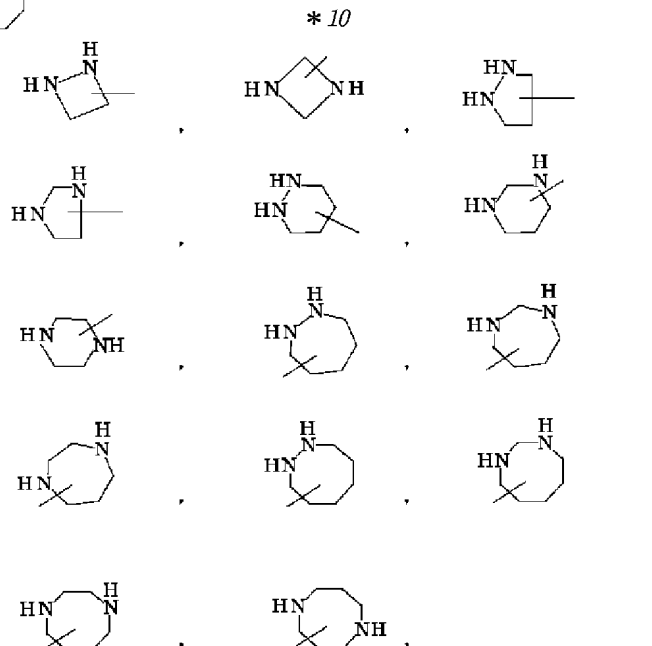
【化9】



* B環において「未置換若しくは置換の窒素原子1乃至2個含有する環原子4乃至8個の含窒素飽和ヘテロ環」としては前記環原子4乃至8個の含窒素飽和ヘテロ環の他に下記式で示される基が挙げられる。下記式化10、化11に示されるヘテロ環の結合手は炭素原子で示しているが、窒素原子よりの結合手であってもよい。

【0013】

【化10】

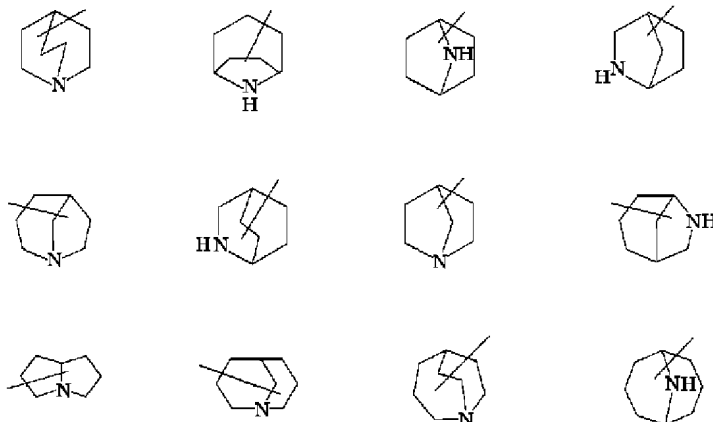


その置換基としては、いずれの置換基でも本発明の抗うつ活性並びに抗不安活性は損なわれないが、好適には前記低級アルキル基、アラルキル基（ベンジル基、フェネチル基等）、アシル基（ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、バレリル基、ベンゾイル基等）、低級アルコキシカルボニル基（メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等）が挙げ※

※られる。これら置換基の1乃至2個は上記環の任意の位置に置換することができる。「未置換若しくは置換の窒素原子1乃至2個を含有する環原子6乃至12個の2環式含窒素飽和架橋ヘテロ環」としては環原子6乃至12個、好ましくは7乃至9個を有するものであり、具体的には下記式で示されるものが挙げられる。

【0014】

【化11】



上記置換基の1乃至3個は、任意の位置に置換することができる。「アミノ基又は置換アミノ基で置換された環

原子4乃至8個のシクロアルキル基」としては、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シク

7

ロヘプチル基、シクロオクチル基の、任意の位置にアミノ基又は置換アミノ基で置換された基を意味する。置換アミノ基の置換基としては、いずれの置換基であっても本発明の抗うつ活性並びに抗不安活性は損なわれないが好適には前記B環における置換基である低級アルキル基、アラルキル基、アシル基、低級アルコキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくは、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基が挙げられる。これらの置換基は1乃至2個アミノ基に置換することができる。

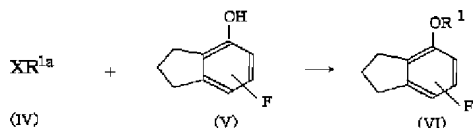
【0015】また、本発明化合物(1)は酸と塩を形成することができる。酸としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ素水素酸、硫酸、硝酸、リン酸との鉱酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、D-ジベンゾイル酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができるが、特に好ましくは塩酸塩及びフマル酸塩である。また、本発明化合物は基 R^1 の種類によっては不斉炭素原子を有するため光学異性体が存在するが、本発明にはこれらの混合物や単離されたものの全てが含まれる。さらに、本発明化合物は水和物及び溶媒和物や結晶多形を形成することができる。

(製造法) 本発明化合物は、つぎの反応式で示される方法によって製造することができる。

第1製法

【0016】

【化12】



【0017】(式中、 R^{1a} は R^1 中のアミノ基を保護基で保護された基であり、Xはハロゲン原子、メシルオキシ基又はトシルオキシ基を意味する。以下同様)

アミノ基の保護基としては通常用いられる保護基であり、例えばトリチル基、ベンズヒドリル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、フタロイル基、tert-ブチル基、エトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキカルボニル基等が挙げられ、好ましくはフタロイル基、エトキシカルボニル基、ベンジル基である。上記反応は、反応対応量の化合物(IV)と、インダノール化合物(V)とを塩基の存在下不活性溶媒中撹拌しながら室温乃至加温下で行うか、あるいはインダノール化合物(V)をあらかじめナトリウム塩又はカリウム塩とした後、化合物(IV)と不活性溶媒中前記の如く行い(第1工程)、常法の脱保護反応、例えば接触還元のような還元反応もしくは酸あるいは塩基で処理する(酸処理法、又は塩基処理法)ことによって本発明化合物(VI)

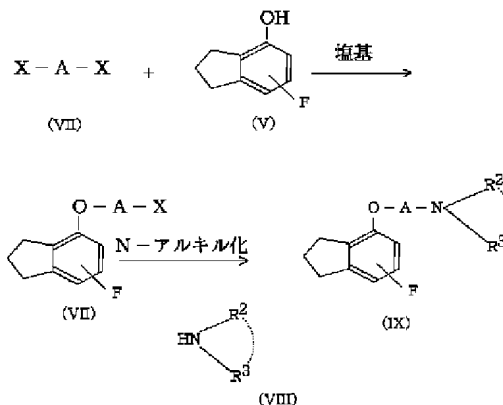
8

を得ることができる(第2工程)。第1工程での不活性溶媒としては、ベンゼン、クロロホルム、DMF、DMSO、エーテル、水、メタノール又はエタノール等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ブチルリチウム、ポタシウム tert-ブトキシド等が挙げられる。上記第2工程における塩基処理法での塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムヒドラジンメチルアミン等が用いられる。また酸処理法での酸としては、たとえば酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、塩酸、硫酸、臭化水素酸-酢酸等が用いられる。この脱アラルキル反応は、通常メタノール、エタノール、アセトン等の有機溶媒中あるいは水中で、室温乃至加温下(還流下)で行われる。

第2製法

【0018】

【化13】



(式中、A、X、 R^2 又は R^3 は前記の通りである。)

上記反応は、ジ置換低級アルカン(VII)とその反応対応量のインダノール化合物(V)とを第一製法の第一工程を同様に行い、低級アルキル置換インダノール(VII)を得(第一工程)、この化合物(VII)をその反応対応量の置換アミン(VIII)と用いてN-アルキル化反応(第二工程)を行うものである。N-アルキル化反応は常法に従えばよく、例えば、化合物(V)をベンゼン、クロロホルム、DMF、DMSO、エーテル、メタノール又はエタノール等の不活性溶媒中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基存在下化合物(VII)とを室温乃至加温下反応させるものである。

【0019】第3製法(N-アルキル化反応)

本製造法は本発明化合物中の1級アミノ基又は2級アミノ基を有する化合物を常法のN-アルキル化反応により、2級アミノ基、3級アミノ基の化合物を得るものである。1級アミノ基又は2級アミノ基を有する化合物とその反応対応量のアルキル化剤とを不活性溶媒中(アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフテン(TH

F), エーテル又はDMF等) 塩基(炭酸カリウム, 水素化ナトリウム, 水素化カリウム等) 存在下室温下乃至加温(又は加熱還流)下攪拌しながら行われる。アルキル化剤としては, アリールスルホニルオキシ低級アルカン, 低級アルキルスルホニルオキシ低級アルカン, 低級アルキルハライド等が挙げられる。好ましくは, ヨウ化メチル, ヨウ化エチル, ヨウ化プロピル, ヨウ化イソプロピル等の低級アルキルハライドである。

【0020】(別法)

(1) 本N-アルキル化反応の別法として以下の方法が挙げられる。本反応は化合物(V)及びその反応対応量の低級アルキルアルデヒド並びに水素化ホウ素ナトリウム, トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム又はシアノ水素化ホウ素ナトリウム等の存在下メタノール, エタノ*

*ール, THF, ジオキサン等の不活性溶媒中室温下乃至加温下攪拌しながら行われる。上記反応を行う場合, 塩酸, 酢酸又はギ酸等を添加し, 酸性条件下で行うことが好適である。

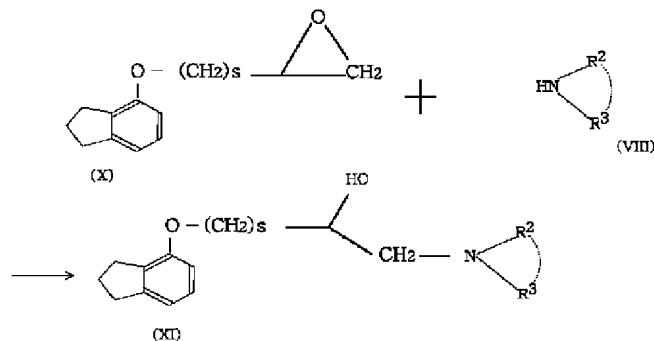
(2) 還元反応によるアルキル化

本反応は, 常法により化合物(V)とその反応対応量の酸ハライド(例えばアセチルクロライド, プロピオンクロライド)とを不活性溶媒中反応させアミド化合物をした後, 金属水素化物(水素化リチウムアルミニウム等)の存在下還元反応させて行われる。

第4製法

【0021】

【化14】



(式中は, Sは0乃至5の整数。以下同様。)

上記反応は, エポキシド化合物(X)とその反応対応量のアミン(VIII)とを不活性溶媒(例えばメタノール, エタノール, クロロホルム, ベンゼン, トルエン等)中室温下または加熱下攪拌しながら行われる。

【発明の効果】本発明化合物は, 極めて選択的に5-HTの再取り込みを阻害し, かつ選択的に5-HT₂受容体に対しても拮抗作用を有することから, うつ病, うつ状態, 不安神経症, 心身症, 自律神経失調症, 拒食障害, あるいは不定愁訴に対する副作用の少ない治療剤として, また脳血管障害やアルツハイマー病における周辺症状, すなわち自発性低下, 抑うつ気分, 不安・焦燥感, 幻覚・妄想, 心気症状, 睡眠障害等の治療剤として有用である。また本発明化合物は, 血液粘度改善作用, 抗低酸素作用, 抗酸化作用を有し, 脳循環・代謝改善薬, 脳機能改善薬としても有用であり, 鎮痛剤としても有用である。さらに, 本発明化合物は, 脳機能障害やアルツハイマー病における痴呆症の改善のためにも用いることができる。以下, 本発明化合物の効果を示した5-HT再取り込み阻害試験及び5-HT₂受容体拮抗試験について詳述する。

【0022】1) 5-HT再取り込み阻害試験

in vitro 試験

5-HT再取り込み阻害活性は, 試験化合物が5-HT再取り込み部位への³H-シタロプラムの結合をいかに抑制するかで試験した。D'amato RJ らが J. Pharm

acol. Exp. Ther., 242, 364(1987)に記載した方法を用いた。約1.0 nMの³H-シタロプラムとラット大脳皮質膜標本(約0.4 mg蛋白量)および試験化合物を含有した0.5 mlの緩衝液を25℃で60分間反応させた。その後, 吸引濾過法によって結合標識リガンドと遊離標識リガンドを分離した。5-HT再取り込み部位への特異的結合量は, 全結合から過剰量の非標識フルオキセチン(10 μM)を加えて求めた非特異的結合量を差し引いた値とした。試験化合物の評価は, 各化合物のIC₅₀(特異的結合量を50%減少させる濃度)を算出し, 解離定数(K_i値)に変換して行った。

in vivo 試験

5-HTの前駆物質である1-5-ハイドロキシトリプトファンの作用増強を用いて試験した(Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 311:185-192, 1980)。体重30~40 gの雄性ICRマウスを用いた。試験薬物を腹腔内投与し, 30分後に1-5-ハイドロキシトリプトファン90 mg/kgを静脈内投与し, 5分後から5分間観察した。観察項目は振戦, 首振り行動, 後肢外転の3項目とした。試験薬物の評価は, 各行動の発現に要するED₅₀値を用いて行った。

【0023】2) 5-HT再取り込み阻害選択性試験

試験化合物がシナプトソームにおいて, ³H-5-HT, ³H-ノルアドレナリンおよび³H-ドパミンの取り込みをいかに抑制するかで試験した。原田と前野が Biochem. Pharmacol., 28, 2645(1979)に記載

した方法を用いた。ウィスター系雄性ラットを断頭し、大脳皮質及び線条体を取り出し、5-HTおよびノルアドレナリン取り込みには大脳皮質、ドパミン取り込みには線条体のシナプトソーム画分を調整した。各シナプトソームを37℃3分間インキュベーションし、 $[^3\text{H}]$ -5-HT、 $[^3\text{H}]$ -ノルアドレナリン及び $[^3\text{H}]$ -ドパミン (10^{-7} M) をそれぞれ加え、さらに2分間インキュベーションした後、氷冷 (0℃) し、反応を停止した。その後ワットマンCF/Bグラスフィルターを用いて濾過し、フィルター上に残った放射活性を液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。非特異的活性は試験薬物を加えず0℃でインキュベーションした物を使用した。各試験化合物の評価は IC_{50} (各放射性リガンドの取り込み量を50%減少させる濃度) を算出して行った。

【0024】3) 5-HT₂受容体拮抗作用試験 (in vitro 試験)

試験化合物が $[^3\text{H}]$ -ケタンセリンの結合をいかに抑制するかで試験した。Leysen JE らが Mol. Pharmacol.

*1., 21, 301 (1982) に記載した方法を用いた。約1.0 nMの $[^3\text{H}]$ -ケタンセリンとラット大脳皮質膜標本 (約0.2 mg 蛋白量) 及び試験化合物を含有した全量0.5 mlの緩衝液を25℃で30分間反応させた。その後、吸引濾過法によって結合標識リガンドを分離した。5-HT₂受容体への特異的結合量は、全結合量から過剰量 of 非標識メテルゴリン (10 μM) を加えて求めた非特異的結合を差し引いた値とした。試験化合物の評価は、各化合物の IC_{50} 値で (特異的結合量を50%減少させる濃度) を算出し、解離定数 (K_i 値) に変換して行った。

【0025】(試験結果) 上記試験より、本発明化合物は5-HT再取り込み阻害作用 (in vitro 及び in vivo) 及び5-HT₂受容体拮抗作用 (in vitro) を併有し、かつ両作用とも優れた効果を示した。また、選択的5-HT-再取り込み阻害活性も示した。

【0026】

【表1】

試験化合物	5-HT再取り込み 阻害作用 (K_i 値)	5-HT ₂ 受容体拮抗作用 (K_i 値)
実施例 14	3.7 nM	30 nM

従って本発明化合物は、非選択的取り込み阻害作用を示す化合物が有する心血管系 (例えば心悸亢進等) への副作用や口渴又は尿閉等の副作用を起こさないことが期待される。本発明化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加物を用いて調製される。製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでも良く、たとえば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人一人当たり、1日につき1~1000 mg、好ましくは10~300 mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少い量で十分な場合もある。

【0027】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0028】実施例1

7-フルオロ-4-インダノール 456 mg (3.0 mmol)

を無水ジメチルホルムアミド (DMF) 6 ml に溶解し、氷冷下、水素ナトリウム 216 mg (3.6 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。ついでこれに4-(1-エトキシカルボニル) ピペリジニル-p-トルエンスルホネート 1.96 g (6.0 mmol) を加え、100℃にて5時間加熱攪拌した。室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=4:1) で精製し、1-エトキシカルボニル-4-[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジン 534 mg (58%) を無色油状物質として得た。

質量分析値 (m/z): 307 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.27 (3H, t, 7.11 Hz), 1.52-2.30 (6H, m), 2.75-3.08 (4H, m), 3.25-3.89 (4H, m), 4.15 (2H, q, 7.11 Hz), 4.28-4.54 (1H, m), 6.61 (1H, dd, $J=8.19, 4.86$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J=8.19, 8.19$ Hz)

【0029】実施例2

(A) 1-エトキシカルボニル-4-[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジン 267 mg (0.87 mmol) をエタノール 25 ml に溶解し、

13

これに38%水酸化カリウム水溶液8mlを加え、7時間、加熱還流した。水を加えた後、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物197mg(96%)をエタノール5mlに溶解しこれにフマル酸97mg(0.84mmol)を加え、沈殿物がなくなるまで加熱した。これを攪拌し*

元素分析値 ($C_{18}H_{22}NO_5F$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	61.53	6.31	3.99	5.41
実験値	61.46	6.30	3.94	5.29

質量分析値 (m/z) 235 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.70-1.83 (2H, m), 1.96-2.11 (4H, m), 2.78-2.91 (4H, m), 2.93-3.03 (2H, m), 3.07-3.22 (2H, m), 4.48-4.57 (1H, m), 6.※

元素分析値 ($C_{14}H_{19}NOClF$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	61.88	7.05	5.15	13.05	6.99
実験値	61.66	6.98	5.18	13.06	6.85

質量分析値 (m/z): 235 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.81-1.87 (2H, m), 2.03-2.10 (4H, m), 2.82-2.89 (4H, m), 3.02-3.07 (2H, m), 3.15-3.32 (2H, m), 4.55-4.58 (1H, m), 6.85 (1H, dd, $J=8.85$, 3.97 Hz), 6.90 (1H, dd, $J=8.85$, 8.85 Hz), 9.09 (2H, br)

【0030】実施例3

4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]-1-エトキシカルボニルピペリジン267mg(0.87★

元素分析値 ($C_{16}H_{21}NOClF$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	63.04	7.41	4.90	12.41	6.65
実験値	63.11	7.62	4.85	12.25	6.51

質量分析値 (m/z): 249 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.82-2.25 (6H, m), 2.66-2.85 (4H, m), 2.85-2.95 (3H, m), 2.98-3.15 (2H, m), 3.23-3.50 (2H, m), 4.35-4.57 (0.5H, m), 4.67 (0.5H, brs), 6.83-6.93 (2H, m), 10.89 (1H, br)

【0031】実施例4

4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジン塩酸塩1.50g(5.52mmol)を塩化メ

14

*ながら室温まで冷却し、析出物をろ取することにより4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジン・フマル酸塩259mg(84%)を無色結晶として得た。

融点172-173℃

※46(2H, s), 6.84(1H, dd, $J=8.79$, 3.91 Hz), 6.89(1H, dd, $J=8.79$, 8.79 Hz)

(B)フマル酸の代わりに塩酸を用い(A)と同様にし、4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジン・塩酸塩を得た。

融点217-219℃

★mmol)を無水テトラヒドロフラン(THF)5mlに溶解し、氷冷下これに水素化リチウムアルミニウム99mg(2.61mmol)を加えた。アルゴン雰囲気下、2時間加熱還流した後、氷冷し、硫酸ナトリウム10水塩を発泡がなくなるまで加えた。ついでこれをろ過してろ液を減圧留去し、無色油状物194mg(90%)を得た。さらにこれをエタノール5mlに溶解し、4N-塩酸酢酸エチル溶液1mlを加えた後、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル:エタノール(10:1)より再結晶し4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]-1-メチルピペリジン・塩酸塩を得た。

融点199-201℃

チレン20mlにけん濁し、氷冷下これにトリエチルアミン1.85ml(13.2mmol)、塩化アセチル471ml(6.62mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、1時間攪拌した。ついでこれに水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、1N-塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、さらに水、飽和食塩水の順で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、1-アセチル-4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジン1.61g(quant.)を黄色油状物として得た。

質量分析値 (m/z): 277 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

15

δ : 1.53-2.35 (6H, m), 2.11 (3H, s), 2.76-3.08 (4H, m), 3.23-3.87 (4H, m), 4.34-4.59 (1H, m), 6.61 (1H, dd, $J=8.19$, 5.13 Hz), 6.77 (1H, dd, $J=8.19$, 8.19 Hz)

【0032】実施例5

*

元素分析値 ($C_{16}H_{23}NOClF \cdot 0.2H_2O$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	F(%)
理論値	63.34	7.77	4.62	11.68	6.26
実験値	63.42	7.81	4.65	11.79	6.28

質量分析値 (m/z): 263 (M^+)核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.19-1.32 (3H, m), 1.84-2.24 (6H, m), 2.74-3.20 (8H, m), 3.24-3.40 (1H, m), 3.41-3.55 (1H, m), 4.38-4.48 (0.4H, m), 4.69 (0.6H, brs), 6.80-6.97 (2H, m), 10.70 (1H, br)

【0033】実施例6

4-[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジン・塩酸塩 1.50g (5.52mmol) と塩化プロピオニルより、実施例4と同様に行い4-[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] -1-プロピオニルピペリジン 1.73g (Guant.) を黄色油状物として得た。

質量分析値 (m/z): 291 (M^+)核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.16 (3H, t, $J=7.42$ Hz), 1.56-2.22 (6H, m), 2.37 (2H, q, $J=7.42$ Hz), 2.72-3.10 (4H, m), 3.20-3.98 (4H, m), 4.32-4.60 (1H, m), 6.65 (1H, dd, 8.82, 4.59 Hz), 6.77 (1H, dd, 8.82, 8.82 Hz)

【0034】実施例7

4-[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] -1-プロピオニルピペリジン 1.61g (5.52mmol) より実施例3と同様に行い、4-[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] -1-プロピルピペリジン・塩酸塩 1.25g (72%) を無色結晶として得た。

融点 207-209℃

元素分析値 ($C_{17}H_{25}NOClF$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	F(%)
理論値	65.06	8.03	4.46	11.30	6.05
実験値	64.87	8.08	4.45	11.36	6.05

質量分析値 (m/z): 277 (M^+)核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

16

* 1-アセチル-4-[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジン 1.53g (5.52mmol) より、実施例3と同様に行い1-エチル-4-[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジン塩酸塩 1.13g (68%) を無色結晶として得た。

融点 204-206℃

準)

δ : 0.83-0.97 (3H, m), 1.64-1.78 (2H, m), 1.94-2.25 (6H, m), 2.74-3.10 (8H, m), 3.35 (1.2H, brd, $J=11.6$ Hz), 3.49 (0.8H, brd, $J=11.0$ Hz), 4.38-4.47 (0.4H, m), 4.69 (0.6H, brs), 6.79-6.96 (2H, m), 10.45 (1H, br)

【0035】実施例8

4-[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] -1-ピペリジン・塩酸塩 1.0g (3.68mmol) にアセトニトリル 20ml, 炭酸カリウム 2.44g (17.7mmol), 2-ヨウドプロパン 1.32ml (12.2mmol) を加えアルゴン雰囲気下, 20時間加熱還流した。室温に冷却後, 不溶物をろ過し, ろ液の溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチルに溶解し, 水, 飽和食塩水で洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。得られた無色油状物 1.11g (100%) をメタノールに溶解し, 4N-塩酸酢酸エチル溶液 2ml を加え, 再び溶媒を減圧留去した。残留物をイソプロパノール-ジイソプロピルエーテル (1:1) の混合溶媒より再結晶し, 4-[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] -1-(1-メチルエチル) ピペリジン・塩酸塩 1.10g (95%) を無色結晶として得た。

融点 234-236℃

元素分析値 ($C_{17}H_{25}NOClF$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	F(%)
理論値	65.06	8.03	4.46	11.30	6.05
実験値	65.08	8.05	4.45	11.47	5.99

質量分析値 (m/z): 277 (M^+)核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.27 (2.4H, d, $J=6.72$ Hz), 1.30 (3.6H, d, $J=6.72$ Hz), 1.90-2.12 (4H, m), 2.13-2.24 (2H, m), 2.76-2.92 (4H, m), 3.00-3.12 (2H, m), 3.20-3.41 (3H,

17

m), 4.41-4.49 (0.4H, m), 4.72 (0.6H, brs), 6.81-6.95 (2H, m), 10.22 (0.4H, br), 10.39 (0.6H, br)

【0036】実施例9

7-フルオロ-4-インダノール332mg (2.0mmol) と, [(1-エトキシカルボニル-3-ピペリジニル) メチル] -p-トルエンスルホネート818mg (2.4mmol) より, 実施例1と同様に行い, 1-エトキシカルボニル-3-[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペリジン693mgを得た。

質量分析値 (m/z): 321 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準) *

元素分析値 (C₁₉H₂₄NO₅Fとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	62.45	6.62	3.83	5.20
実験値	62.31	6.60	3.77	5.15

質量分析値 (m/z): 249 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.25-1.39 (1H, m), 1.57-1.71 (1H, m), 1.73-1.87 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.10-2.23 (1H, m), 2.62-2.78 (2H, m), 2.78-2.92 (4H, m), 3.18 (1H, brd, J=12.21Hz), 3.30 (1H, brd, J=12.21Hz), 3.82 (1H, dd, J=9.77, 6.84Hz), 3.90 (1H, dd, J=9.77, 5.85Hz), 6.43 (2H, s), 6.74 (1H, dd, J=8.79, 3.91Hz), 6.89 (1H, dd, J=8.79, 8.30Hz)

【0038】実施例11

※

元素分析値 (C₁₆H₂₃NOClF・0.25H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	63.15	7.78	4.60	11.65	6.24
実験値	63.13	7.61	4.59	11.52	6.27

質量分析値 (m/z): 263 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.23-1.31 (1H, m), 1.81 (1H, brs), 1.84 (2H, brs), 2.02-2.10 (2H, m), 2.35 (1H, br), 2.75 (3H, s), 2.80-2.90 (6H, m), 3.38 (1H, brd, J=11.72Hz), 3.47 (1H, brd, J=11.23Hz), 3.81 (1H, dd, J=9.77, 6.83Hz), 3.93 (1H, dd, J=9.77, 4.88Hz), 6.75 (1H, dd, J=8.79, 3.91Hz),

18

*δ: 0.67-2.33 (7H, m), 1.25 (3H, t, 7.29Hz), 2.48-3.09 (6H, m), 3.64-4.38 (4H, m), 4.13 (2H, q, J=7.29Hz), 6.55 (1H, dd, J=8.55, 3.96Hz), 6.76 (1H, dd, J=8.55, 8.55Hz)

【0037】実施例10

1-エトキシカルボニル-3-[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペリジン693mg (2.0mmol) より, 実施例2と同様に行い, 3-[[7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペリジン・フマル酸塩262mg (34%)を得た。

融点177-178℃

※3-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペリジン・フマル酸塩より実施例4と同様に通常の方法により脱塩した油状物249mg (1.0mmol) にギ酸189μl (5.0mmol), 35%ホルムアルデヒド水溶液189μl (2.2mmol) を加え, 80℃にて5時間加熱攪拌した。室温に冷却後, 飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え, 酢酸エチルで抽出し, 水, 飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を減圧留去した。残留物をエタノールに溶解し, 4N-塩酸酢酸エチル溶液1mlを加え, 再び溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-エタノール (5:1) より再結晶し, 3-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] -1-メチルピペリジン・塩酸塩247mg (83%)を無色結晶として得た。

融点180-182℃

6.90 (1H, dd, J=8.79, 8.79Hz), 10.62 (1H, br)

【0039】実施例12

3-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペリジン・フマル酸塩より実施例4と同様の方法により脱塩した油状物345mg (1.42mmol) より実施例4と同様に行い1-アセチル-3-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペリジン406mg (98%)を黄色油状物として得た。

質量分析値 (m/z): 291 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

19

δ : 1.10-2.35 (7H, m), 2.09 (3H, s), 2.73-3.26 (6H, m), 3.62-4.73 (4H, m), 6.55 (1H, dd, J=9.0, 4.5 Hz), 6.78 (1H, dd, J=9.0, 9.0 Hz)

【0040】実施例13

1-アセチル-3-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ]

元素分析値 ($C_{17}H_{25}NOClF \cdot 0.25H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	64.14	8.07	4.40	11.14	5.97
実験値	64.04	8.07	4.43	11.35	5.80

質量分析値 (m/z): 277 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.26 (3H, t, J=7.28 Hz), 1.22-1.35 (1H, m), 1.78-1.86 (3H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.37 (1H, brs), 2.69-2.90 (6H, m), 3.06-3.20 (2H, m), 3.45 (1H, brd, J=12.20 Hz), 3.52 (1H, brd, J=11.72 Hz), 3.84 (1H, dd, J=9.77, 6.35 Hz), 3.93 (1H, dd, J=9.77, 5.37 Hz), 6.75 (1H, dd, J=8.79, 3.91 Hz), 6.90 (1H, dd, J=8.79, 8.79 Hz), 10.35 (1H, br)

【0041】実施例14

3-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペリジン塩酸塩より通常の方法により脱塩した油状物 498 mg (2.0 mmol) と塩化プロピオニル※30

元素分析値 ($C_{18}H_{26}NOF \cdot 1.5C_4H_8O_4 \cdot 0.1H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	61.68	6.95	3.00	4.07
実験値	61.69	7.20	2.89	4.02

質量分析値 (m/z): 291 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 0.87 (3H, t, J=7.32 Hz), 1.15-1.28 (1H, m), 1.51-1.81 (5H, m), 2.02-2.09 (2H, m), 2.15 (1H, brs), 2.31-2.43 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=7.81 Hz), 2.80-2.89 (4H, m), 3.10 (1H, brd, J=11.23 Hz), 3.21 (1H, brd, J=11.23 Hz), 3.82 (1H, dd, J=9.77, 6.84 Hz), 3.88 (1H, dd, J=9.77, 5.37 Hz), 6.56 (1.5H, s), 6.73 (1H, dd, J=8.79, 3.42 Hz), 6.88 (1H, dd, J=8.79, 8.79

元素分析値 ($C_{25}H_{28}NO_5F \cdot 0.1H_2O$ として)

20

*ル) オキシ] メチル] ピペリジン 300 mg (1.03 mmol) より実施例3と同様に行い1-エチル-3-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペリジン・塩酸塩 237 mg (73%) を黄色結晶として得た。

融点: 144-146°C

※ルより実施例4と同様に行い3-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] -1-プロピオニルピペリジン 580 mg (95%) を黄色油状物として得た。

質量分析値 (m/z): 305 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 0.74-2.52 (7H, m), 1.14 (3H, t, J=7.56 Hz), 2.36 (2H, q, J=7.56 Hz), 2.57-3.25 (6H, m), 3.55-4.78 (4H, m), 6.54 (1H, dd, J=8.64, 3.96 Hz), 6.77 (1H, dd, J=8.64, 8.64 Hz)

【0042】実施例15

3-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] -1-プロピオニルピペリジン 423 mg (1.39 mmol) より実施例3と同様に行い3-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] -1-プロピルピペリジン・フマル酸塩 202 mg (31%) を無色結晶として得た。

元素分析値 ($C_{18}H_{26}NOF \cdot 1.5C_4H_8O_4 \cdot 0.1H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	61.68	6.95	3.00	4.07
実験値	61.69	7.20	2.89	4.02

Hz)

【0043】実施例16

7-フルオロ-4-インダノール 760 mg (5.0 mmol) と (1-ベンジル-3-ピロリジノ) メチル- α -トリスルホネート 1.72 g (5.0 mmol) より実施例1と同様に行い1-ベンジル-3-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピロリジン 1.28 g (79%) を油状物として得た。さらにこの油状物 200 mg (0.615 mmol) をフマル酸 71 mg (0.615 mmol) を用いて1:1の塩としジエチルエーテル-エタノールより再結晶することにより、1-ベンジル-3-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピロリジン・フマル酸塩 155 mg を無色結晶として得た。

融点: 117-119°C

21

22

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	67.74	6.41	3.16	4.29
実験値	67.65	6.39	3.23	4.12

質量分析値 (m/z) : 325 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.53-1.58 (1H, m), 1.94-2.07 (3H, m), 2.55-2.65 (4H, m), 2.72-2.78 (3H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 3.70 (2H, s), 3.86 (2H, d, J=6.35 Hz), 6.60 (2H, s), 6.73 (1H, dd, J=8.79, 3.91 Hz), 6.87 (1H, dd, J=8.79, 8.79 Hz), 7.26-7.34 (5H, m)

【0044】実施例17

元素分析値 (C₁₄H₁₉NOFC1・0.3H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	60.67	7.13	5.05	12.79	6.85
実験値	60.55	6.91	5.07	13.68	6.84

質量分析値 (m/z) : 235 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.72-1.81 (1H, m), 2.02-2.12 (3H, m), 2.66-2.74 (1H, m), 2.81-2.90 (4H, m), 2.97-3.01 (1H, m), 3.12-3.27 (2H, m), 3.30-3.35 (1H, m), 3.96 (1H, dd, J=9.77, 7.33 Hz), 4.01 (1H, d, J=9.77, 5.86 Hz), 6.76 (1H, ※

元素分析値 (C₁₉H₂₄NO₅F・0.4H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	61.25	6.71	3.76	5.10
実験値	61.24	6.79	3.91	4.86

質量分析値 (m/z) : 249 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.69-1.74 (1H, m), 2.01-2.10 (3H, m), 2.60 (3H, s), 2.65-2.80 (1H, m), 2.80-2.89 (5H, m), 2.99-3.04 (2H, m), 3.13-3.18 (1H, m), 3.90 (1H, dd, J=9.27, 9.27 Hz), 3.95 (1H, dd, J=9.27, 6.35 Hz), 6.51 (2H, s), 6.74 (1H, dd, J=8.79, 3.91 Hz) ★

元素分析値 (C₁₇H₂₃NOClF・0.9H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	62.24	7.62	4.27
実験値	62.20	7.45	4.62

質量分析値 (m/z) : 275 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

* 1-ペンジル-3-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピロリジン 1.08 g (3.32 mmol) を酢酸 30 ml に溶解しこれに 10% パラジウム炭素 1 g を加え、水素雰囲気下、室温で 2.5 日間攪拌した。不溶物をろ過して除去し、溶媒を減圧留去した。残留物をエタノール 10 ml に溶解した後、4N-塩酸酢酸エチル溶液 1.5 ml を加え再び溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶をエタノールより再結晶し、3-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピロリジン・塩酸塩 458 mg (51%) を無色結晶として得た。

* 融点: 157-158℃

20※ dd, J=8.79, 3.41 Hz), 6.90 (1H, dd, J=8.79, 8.79 Hz), 9.52 (2H, br)

【0045】実施例18

3-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピロリジン・塩酸塩 380 mg (1.40 mmol) より実施例 11 と同様に行い 1-メチル-3-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピロリジン・フマル酸塩 149 mg (29%) を無色粉末として得た。

★z), 6.88 (1H, dd, J=8.79, 8.79 Hz)

【0046】実施例19

7-フルオロ-4-インダノール 172 mg (1.13 mmol) と (3-キヌクリジノ) メチル-p-トルエンスルホネート 333 mg (1.13 mmol) より実施例 1 と同様に行った後、実施例 2 と同様の方法で塩酸塩とすることにより 3-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] キヌクリジン・塩酸塩 53 mg (17%) を淡褐色結晶として得た。

融点: 117-179℃

23

9.1 (2H, m), 1.93-2.13 (4H, m), 2.79-2.82 (2H, m), 2.86-2.90 (2H, m), 2.93-2.99 (1H, m), 3.11-3.29 (4H, m), 3.40-3.46 (2H, m), 4.03 (2H, d, J=7.32 Hz), 6.79 (1H, dd, J=8.79, 3.42 Hz), 6.92 (1H, dd, J=8.79, 8.79 Hz), 9.87 (1H, br)

【0047】実施例20

7-フルオロ-4-インダノール1.35g (8.87 mmol) と3-(1-ベンジルピペリジノ)-p-トルエンスルホネート2.04g (5.91 mmol) より実施例1と同様に行い得られた未精製体を酢酸10m*

元素分析値 (C₁₄H₁₉NOClFとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	61.88	7.05	5.15	13.09	6.99
実験値	61.66	7.02	5.15	12.95	6.94

質量分析値 (m/z): 235 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.64-2.15 (6H, m), 2.80-2.96 (4H, m), 2.98-3.30 (3H, m), 3.84-4.63 (2H, m), 6.76-6.96 (2H, m), 8.70-9.80 (2H, br)

【0048】実施例21

7-フルオロ-4-インダノール601mg (3.95 mmol) と2-(1-ベンジルピペリジノ)メチル-p-トルエンスルホン酸エスエル946mg (2.64 mmol) より実施例1と同様に行い、1-ベンジル-2-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペリジン203mg (23%) を無色油状物として得た。

質量分析値 (m/z): 339 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準) ※元素分析値 (C₁₆H₂₁NOClFとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	63.04	7.41	4.90	12.41	6.65
実験値	62.83	7.46	4.86	12.47	6.40

質量分析値 (m/z): 249 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.44-1.69 (3H, m), 1.72-1.83 (2H, m), 1.85-1.92 (1H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 2.83-3.00 (5H, m), 3.21-3.37 (1H, m), 3.45 (1H, brs), 4.07 (1H, dd, J=10.38, 6.71 Hz), 4.14 (1H, dd, J=10.38, 4.27 Hz), 6.81 (1H, dd, J=8.54, 3.66 Hz), 6.92 (1H, dd, J=8.54, 8.54 Hz), 8.85 (1

24

*1に溶解しこれに10%水酸化パラジウム炭素1gを用い、水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。不溶物をろ過して除き、溶媒を減圧留去した後、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。これを水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をメタノールに溶解した後、4N-塩酸の酢酸エチル溶液2mlを加え、再び溶媒を減圧留去した。得られた黄色固体をエーテルで洗浄後、イソプロパノールより再結晶し、3-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジン・塩酸塩600mg (37%) を無色結晶として得た。

融点: 158-160℃

※δ: 1.07-2.43 (9H, m), 2.50-3.25 (6H, m), 3.39 (1H, d, J=13.9 Hz), 3.91 (1H, dd, J=9.72, 4.86 Hz), 4.10 (1H, d, J=13.91, 5.04 Hz), 4.18 (1H, dd, J=9.72, 5.04 Hz), 6.50 (1H, dd, J=8.37, 3.96 Hz), 6.74 (1H, dd, J=8.37, 8.37 Hz), 7.07-7.75 (5H, m)

【0049】実施例22

1-ベンジル-2-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペリジン203mg (0.60 mmol) より実施例17と同様に行い、2-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペリジン・塩酸塩104mg (61%) を無色結晶として得た。

融点: 250℃

【0050】実施例23

7-フルオロ-4-インダノール304mg (2.0 mmol) と4-(1-エトキシカルボニルピペリジノ)メチル-p-トルエンスルホネート1.02g (3.0 mmol) より実施例1と同様に行った後、得られた褐色固体をn-ヘキサン-エーテルより再結晶し、1-エトキシカルボニル-4-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペリジン419mg (65%) を褐色結晶として得た。

質量分析値 (m/z): 321 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

25

準)

δ : 1.26 (3H, t, $J=7.33$ Hz), 1.20-1.37 (2H, m), 1.82 (2H, brd, $J=12.2$ Hz), 1.91-2.01 (1H, m), 2.04-2.17 (2H, m), 2.69-3.00 (6H, m), 3.78 (2H, d, $J=6.11$ Hz), 4.14 (2H, q, $J=7.33$ Hz), 4.07-4.34 (2H, m), 6.55 (1H, dd, $J=8.55$, 3.66 Hz), 6.76 *

元素分析値 ($C_{15}H_{21}NOClF$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	63.04	7.41	4.90	12.41	6.65
実験値	62.89	7.42	4.86	12.55	6.55

質量分析値 (m/z): 249 (M^+-HCl)核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.46-1.54 (2H, m), 1.89 (2H, d, $J=12.21$ Hz), 2.03-2.09 (3H, m), 2.80-2.83 (2H, m), 2.86-2.92 (4H, m), 3.22-3.32 (2H, m), 3.84 (2H, d, $J=5.91$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J=8.55$, 3.66 Hz), 6.89 (1H, dd, $J=8.55$, 8.55 Hz) *

元素分析値 ($C_{16}H_{23}NOClF \cdot 0.6H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	61.87	7.85	4.51	11.41	6.12
実験値	61.71	7.92	4.51	11.83	5.99

質量分析値 (m/z): 263 (M^+)核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.52-1.63 (2H, m), 1.85-2.01 (3H, m), 2.03-2.09 (2H, m), 2.72 (3H, s), 2.80-2.83 (2H, m), 2.86-2.89 (2H, m), 2.90-3.01 (2H, m), 3.36-3.49 (2H, m), 3.84 (2H, d, $J=4.89$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J=8.55$, 3.05 Hz), 6.90 (1H, dd, $J=9.05$, 8.55 Hz), 10.15 (1H, br)

【0053】実施例26

(1) 7-フルオロ-4-インダノール 1.49 g (9.80 mmol) とトランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル- β -トルエンシルホネート 2.94 g (6.55 mmol) より、実施例1と同様に行い、得られた未精製体を酢酸20mlに溶解し、10%水酸化パラジウム-炭素2gを加え、水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。不溶物をろ過して除去し、溶媒を減圧留去した後、残留物を10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。これを水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減

26

* (1H, dd, $J=8.55$ Hz)

【0051】実施例24

1-エトキシカルボニル-4-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペリジン 321 mg (1.00 mmol) より実施例2と同様に行い、4-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペリジン・塩酸塩 136 mg (48%) を無色結晶として得た。

融点: 214-216°C

* Hz), 8.58 (1H, br), 8.88 (1H, br)

【0052】実施例25

1-エトキシカルボニル-4-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペリジン 250 mg (0.78 mmol) より実施例3と同様に行い 4-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] -1-メチルピペリジン・塩酸塩 245 mg (90%) を無色結晶として得た。

融点: 164-166°C

6H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	61.87	7.85	4.51	11.41	6.12
実験値	61.71	7.92	4.51	11.83	5.99

圧留去した。残留物をメタノールに溶解し、4N-塩酸、酢酸エチル溶液3mlを加えた後、再び溶媒を減圧留去した。得られた淡褐色結晶をエーテルで洗浄することにより 4-[(4-アミノシクロヘキシル) オキシ]-7-フルオロインダン・塩酸塩 (シス:トランス=1:3) 849 mg (45%) を得た。

(2) 4-[(4-アミノシクロヘキシル) オキシ]-7-フルオロインダン・塩酸塩 823 mg (2.88 mmol) を塩化メチレン10mlにけん濁し、氷冷下これにトリエチルアミン963 μ l (6.91 mmol), クロロギ酸エチル330 μ l (3.46 mmol) を加え、同温で2時間攪拌した。次いでこれに水を加え、酢酸エチルで抽出し、1N-塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1~7:1) で精製し、トランス-エチル N-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] シクロヘキシル] カルバメート (A) 434 mg (47%) およびシス-エチル N-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] シクロヘキシル] カルバメート (B) 434 mg (47%) およびシス-エチル N-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル)

27

ル) オキシ] シクロヘキシル] カルバメート (B) 182 mg (20%) をそれぞれ無色結晶として得た。

【0054】A体

質量分析値 (m/z) : 321 (H⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 1.24 (3H, t, J=7.29 Hz), 2.72-7.05 (4H, m), 3.30-3.82 (1H, m), 3.85-4.28 (1H, m), 1.00-2.28 (10H, m), 4.11 (2H, q, J=7.29 Hz), 4.30-4.67 (1H, m), 6.59 (1H, dd, J=8.1, 4.0 Hz), 6.76 (1H, dd, J=8.1, 8.1 Hz)

【0055】B体

質量分析値 (m/z) : 321 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 1.24 (3H, t, J=7.11 Hz), 1.45-2.30 (10H, m), 2.74-3.09 (4H, m), 3.36-3.81 (1H, m), 4.11 (2H, q, J=7.11 Hz), 4.27-4.47 (1H, br), 4.47-4.87 (1H, br), *20 融点: >250℃

元素分析値 (C₁₅H₂₁NOClFとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	63.04	7.41	4.90	12.41	6.65
実験値	63.07	7.43	4.94	12.34	-

質量分析値 (m/z) : 249 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.36-1.52 (3H, m), 1.53-1.78 (1H, m), 1.90-2.14 (6H, m), 2.74-2.81 (2H, m), 2.84-2.92 (2H, m), 3.06 (1H, brs), 4.11-4.22 (1H, m), 6.83 (1H, dd, J=9.28, 3.91 Hz), 6.87 (1H, dd, J=9.28, 9.28 Hz), 8.06 (2H, br)

【0057】実施例28

シス-エチル N-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] シクロヘキシル] カルバメート180 mg (0.56 mmol) を実施例2に従い加水分解することにより, シス-4-[(4-アミノシクロヘキシル) オキシ] -7-フルオロインダン131 mg (94※40

元素分析値 (C₁₇H₂₅NOClF・0.25H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	64.14	8.07	4.40	11.14	5.97
実験値	64.08	8.08	4.38	11.11	5.78

質量分析値 (m/z) : 277 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.34-1.47 (2H, m), 1.53-1.67 (2H, m), 1.96-2.20 (6H, m), 2.69 (6H, s), 2.74-2.82 (2H, 50

28

*6.57 (-1H, dd, J=8.8, 4.2 Hz), 6.75 (1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz)

【0056】実施例27

トランス-エチル N-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] シクロヘキシル] カルバメート430 mg (1.34 mmol) を実施例2に従い加水分解し, トランス-4-[(4-アミノシクロヘキシル) オキシ] -7-フルオロインダン342 mg (定量的) を橙色油状物として得た。このうち50 mgを常法に従い塩酸塩とすることにより, トランス-4-[(4-アミノシクロヘキシル) オキシ] -7-フルオロインダン・塩酸塩55 mgを無色結晶として得た。

質量分析値 (m/z) : 249 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 0.77-2.32 (12H, m), 2.50-3.10 (5H, m), 3.86-4.28 (1H, m), 6.61 (1H, dd, J=8.6, 4.0 Hz), 6.75 (-1H, dd, J=8.6, 8.6 Hz)

融点: >250℃

元素分析値 (C₁₅H₂₁NOClFとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	63.04	7.41	4.90	12.41	6.65
実験値	63.07	7.43	4.94	12.34	-

※%) を橙色油状物として得た。

質量分析値 (m/z) : 249 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 1.04-2.32 (12H, m), 2.57-3.19 (5H, m), 4.29-4.48 (1H, m), 6.59 (1H, dd, J=8.8, 5.1 Hz), 6.75 (-1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz)

【0058】実施例29

トランス-4-[(4-アミノシクロヘキシル) オキシ] -7-フルオロインダン138 mg (0.55 mmol) より実施例11と同様に行い, トランス-4-[[4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] オキシ] -7-フルオロインダン・塩酸塩140 mg (81%) を無色結晶として得た。

融点: 195-197℃

元素分析値 (C₁₇H₂₅NOClF・0.25H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	64.14	8.07	4.40	11.14	5.97
実験値	64.08	8.08	4.38	11.11	5.78

m), 2.83-2.92 (2H, m), 3.14-3.27 (1H, m), 4.12-4.23 (1H, m), 6.81 (1H, dd, J=8.79, 3.91 Hz), 6.88 (1H, dd, J=8.79, 8.79 Hz), 10.61 (1H, br)

【0059】実施例30

29

シス-4-[(4-アミノヘキシル) オキシ] -7-フルオロインダン130mg (0.52mmol) より実施例11と同様に行い、シス-4-[(4-ジメチルアミノ) シクロヘキシル] オキシ] -7-フルオロインダ*

元素分析値 ($C_{17}H_{25}NOClF \cdot 0.25H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	64.14	8.07	4.40	11.14	5.97
実験値	64.18	8.02	4.39	11.35	5.85

質量分析値 (m/z): 277 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.50-1.79 (4H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 1.95-2.16 (4H, m), 2.71 (6H, s), 3.82-3.99 (4H, m), 3.13-3.28 (1H, m), 4.56 (1H, s), 6.79 (1H, dd, $J=8.79$, 3.91Hz), 6.88 (1H, dd, $J=8.79$, 8.79Hz), 10.49 (1H, br)

【0060】実施例31

※

元素分析値 ($C_{28}H_{33}N_2OCl_2F \cdot 0.6H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	65.39	6.70	5.45	13.79	3.69
実験値	65.26	6.60	5.52	14.30	3.57

質量分析値 (m/z): 430 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.96-2.11 (2H, m), 2.63-5.30 (15H, m), 6.79-6.90 (1H, m), 6.93 (1H, dd, $J=8.55$, 8.55Hz), 7.25-7.50 (6H, m), 7.50-7.86 (4H, m)

★

元素分析値 ($C_{14}H_{21}N_2OCl_2F \cdot 0.5H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	50.61	6.67	8.43	21.34	5.72
実験値	50.60	6.47	8.59	22.04	5.70

質量分析値 (m/z): 251 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 2.01-2.12 (2H, m), 2.84-3.01 (4H, m), 3.15-3.44 (3H, m), 3.46-3.57 (2H, m), 3.60-3.66 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.25 (1H, dd, $J=10.99$, 5.49Hz), 4.29 (1H, dd, $J=10.99$, 4.27Hz), 6.83 (1H, dd, $J=8.55$, 3.66Hz), 6.94 (1H, dd, $J=8.55$, 8.55Hz), 9.97 (4H, br)

【0062】実施例33

2-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペラジン・2塩酸塩1.35g (4.00mmol)

30

*ン・塩酸塩142mg (87%) を無色結晶として得た。

融点: 194-197℃

※7-フルオロ-4-インダノール6.38g (42.0mmol) と、2-(1,4-ジベンジルピペラジノ)メチルメタンスルホネート15.7g (42.0mmol) より実施例1と同様により、1,4-ジベンジル-2-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペラジン6.32g (35%) を黄色油状物として得た。さらに、この油状物を実施例4と同様の方法により塩酸塩とすることにより、1,4-ジベンジル-2-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペラジン・2塩酸塩を無色結晶として得た。

融点: 187-189℃

★【0061】実施例32

1,4-ジベンジル-2-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペラジン4.55g (10.6mmol) より実施例17と同様に行い、2-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペラジン2塩酸塩3.45g (100%) を無色結晶として得た。

融点: 244-245℃

o1) に1,4-ジオキササン12ml, 1N-水酸化ナトリウム水溶液12mlを加え、さらに氷冷下、ジ- t -ブチルジカルボネート873mg (4.00mmol) を加え、同温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキササン: 酢酸エチル=4:1) で精製し、4- t -ブトキシカルボニル-2-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペラジン551mg (39%) を黄色油状物として得た。

質量分析値 (m/z): 350 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.47 (9H, s), 1.86-2.29 (4H, m), 2.54-3.24 (8H, m), 3.69-4.29 (4H, m), 6.56 (1H, dd, $J=8.37$, 3.69Hz), 6.77 (1H, dd, $J=$

31

=8.37, 8.37 Hz)

【0063】実施例34

4-*t*-ブトキシカルボニル-2-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペラジン387 mg (1.11 mmol) を塩化メチレン5 ml に溶解し、これに氷冷下、トリエチルアミン201 μ l (1.44 mmol), 塩化ベンゾイル155 μ l (1.33 mmol) を加え、同温にて1時間攪拌した。次いでこれに水を加え、酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。続いて残留物に4N-塩酸酢酸エチル溶液10 ml を加え、室温下1時間攪拌した。溶媒を減圧留去 *

元素分析値 (C₂₅H₂₇N₂O₆Fとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	63.82	5.78	5.95	4.04
実験値	63.81	5.99	5.87	3.81

質量分析値 (m/z) : 354 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.98-2.10 (2H, m), 2.63-4.52 (13H, m), 6.57 (2H, s), 6.50-6.96 (2H, m), 7.31-7.54 (5H, m)

【0064】実施例35

4-*t*-ブトキシカルボニル-2-[[(7-フルオロ元素分析値 (C₁₆H₂₂N₂O₂ClF・0.5H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	56.89	6.86	8.29	10.49	5.62
実験値	56.77	6.83	8.71	11.20	5.49

質量分析値 (m/z) : 293 (M⁺+1)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.98-2.18 (5H, m), 2.67-2.96 (5H, m), 2.96-3.12 (1H, m), 3.17-3.51 (3H, m), 3.85-4.96 (4H, m), 6.71-6.86 (1H, m), 6.86-6.99 (1H, m), 9.57 (2H, br) ★

元素分析値 (C₂₁H₂₇N₂O₂ClF・0.8H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	58.96	6.74	6.55	16.58	4.44
実験値	59.15	7.05	6.92	16.51	4.33

質量分析値 (m/z) : 340 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.97-2.15 (2H, m), 2.79-2.98 (4H, m), 2.65-4.90 (12H, m), 6.77-7.00 (2H, m), 7.22-7.50 (3H, m), 7.50-7.79 (2H, m), 9.55-10.30 (br, 2H)

【0066】実施例37

32

*後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、1-ベンゾイル-2-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペラジン381 mg (97%) を黄色油状物として得た。さらに160 mg (0.452 mmol) を常法によりフマル酸塩とすることにより、1-ベンゾイル-2-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペラジン・フマル酸塩140 mg (66%) を無色結晶として得た。

融点: 148-150℃

*インダニル) オキシ] メチル] ピペラジン158 mg

(0.45 mmol) と塩化アセチル39 μ l (0.54 mmol) より、実施例34と同様に行い、常法により塩酸塩とすることにより、1-アセチル-2-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペラジン・塩酸塩126 mg (85%) を無色結晶として得た。

融点: 175-177℃

30★【0065】実施例36

1-ベンゾイル-2-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペラジン210 mg (0.60 mmol) より実施例3と同様に行い、1-ベンジル-2-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペラジン・2塩酸塩174 mg (70%) を黄色アモルファスとして得た。

50 に溶解し、これにヒドラジン1水和物1 ml を加え、3

時間加熱還流した。室温まで冷却後、不溶物をろ過して除き、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）で精製し、4-（3-アミノプロポキシ）-7-フルオロインダン（A）1.21g（58%）を淡黄色油状物として得た。このうち139mg（0.665mmol）を実施例4と同様の方法によりフマル酸塩とすることにより、4-（3-アミノプロポキシ）-7-フルオロインダン・フマル酸塩（B）156mgを無色結晶として得た。

*10

元素分析値（ $C_{16}H_{20}NO_5F$ として）

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	59.07	6.20	4.31	5.84
実験値	59.08	6.15	4.35	5.93

質量分析値（ m/z ）：210（ M^+ ）

核磁気共鳴スペクトル（ $DMSO-d_6$ ，TMS内部標準）

δ ：1.93-2.10（4H，m），2.73-3.00（6H，m），4.03（2H，t， $J=6.12$ Hz），6.41（2H，s），6.74（1H，d， $J=8.79$ ，-3.41 Hz），6.89（1H，dd， $J=8.79$ ，8.30 Hz）

※

元素分析値（ $C_{18}H_{24}NO_5F$ として）

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	61.18	6.85	3.96	5.38
実験値	61.04	6.77	3.96	5.36

質量分析値（ m/z ）：237（ M^+ ）

核磁気共鳴スペクトル（ $DMSO-d_6$ ，TMS内部標準）

δ ：1.87-1.94（2H，m），2.01-2.09（2H，m），2.34（6H，s），2.62（2H，t， $J=7.32$ Hz），2.79-2.82（2H，m），2.85-2.89（2H，m），3.98（2H，t， $J=6.35$ Hz），6.55（2H，s），6.73（1H，dd， $J=8.79$ ，3.91 Hz），6.88（1H，dd， $J=8.79$ ，8.79 Hz）

【0068】実施例39

1）7-フルオロ-4-インダノール1.52g（10.0mmol）に3N-水酸化ナトリウム水溶液10ml，1.3-ジプロモプロパン10.1ml（100mmol）を加え，80℃にて24時間加熱撹拌した。室温に冷却後，水を加え，エーテルで抽出，水，飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後，溶媒を留去し，残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1）で精製し，4-（3-プロモプロポキシ）-7-フルオロインダン1.

元素分析値（ $C_{13}H_{19}NOClF \cdot 0.2H_2O$ として）

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	59.29	7.42	5.32	13.46	7.21

*A化合物

核磁気共鳴スペクトル（ $CDCl_3$ ，TMS内部標準）

δ ：1.74-2.29（4H，m），2.48-3.25（8H，m），4.01（2H，t， $J=5.99$ Hz），6.56（1H，dd， $J=8.61$ ，4.01 Hz），6.76-（1H，dd， $J=8.61$ ，8.61 Hz）

B化合物

融点：162-164℃

※【0067】実施例38

4-（3-アミノプロポキシ）-7-フルオロインダン230mg（1.10mmol）より実施例11と同様に行った後，常法によりフマル酸塩とすることにより，4-（3-ジメチルアミノプロポキシ）-7-フルオロインダン・フマル酸塩，133mg（34%）を無色結晶として得た。

融点：113-115℃

63g（60%）を無色油状物として得た。

質量分析値（ m/z ）：247（ M^+ ）

核磁気共鳴スペクトル（ $CDCl_3$ ，TMS内部標準）

δ ：1.92-2.45（4H，m），2.75-3.08（4H，m），3.60（2H，t， $J=6.53$ Hz），4.07（2H，t， $J=5.76$ Hz），6.59（1H，dd， $J=8.19$ ，3.96 Hz），6.78（1H，dd， $J=8.19$ ，8.19 Hz）

【0069】2）4-（3-プロモプロポキシ）-7-フルオロインダン220mg（0.806mmol）に40%メチルアミンメタノール溶液25mlを加え，60℃にて5時間加熱撹拌した。溶媒を減圧留去し，残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1～5：1）で精製することにより，無色油状物152mgを得た。これを常法により塩酸塩とすることにより，4-（3-メチルアミノプロポキシ）-7-フルオロインダン塩酸塩76mg，（36%）を無色結晶として得た。

融点：162-164℃

35

実験値 59.10 7.29

質量分析値 (m/z) : 223 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 2.01-2.10 (4H, m), 2.57 (3H, s), 2.80-2.84 (2H, m), 2.86-2.90 (2H, m), 3.04 (2H, t, J=7.57 Hz), 4.04 (2H, t, J=6.86 Hz), 6.75 (1H, dd, J=8.79, 3.42 Hz), 6.91 (1H, dd, J=8.79, 8.3*10

元素分析値 (C₁₅H₂₃NOFC1として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	62.60	8.05	4.87	12.32	6.60
実験値	62.21	8.07	4.83	12.08	6.45

質量分析値 (m/z) : 251 (M⁺)赤外線吸収スペクトル (KBr) cm⁻¹ : 1469, 1244核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 0.92 (3H, t, J=8.0 Hz), 1.67 (24, tt, J=7.5, 7.5 Hz), 1.98-2.14 (4H, m), 2.81-2.89 (6H, m), 3.02 (2H, br), 4.05 (2H, t, J=6.0 Hz), 6.76 (1H, dd, J=9. ※

元素分析値 (C₁₆H₂₅NOFBr・0.2H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	F (%)	Br (%)	N (%)
理論値	54.93	7.32	4.00	5.43	22.84
実験値	54.91	7.27	3.94	5.34	22.33

質量分析値 (m/z) : 265 (M⁺)赤外線吸収スペクトル (KBr) cm⁻¹ : 1494, 1242核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.22 (6H, t, J=10.0 Hz), 2.03-2.13 (4H, m), 2.83 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.15-3.24 (6H, m), 4.05 (2H, t, J=6.0 Hz), 6.77 (1H, dd, J=9.5, 3.5 Hz), 6.91 (1H, dd, J=9.5, 9.5 Hz)

★40 融点: 176-178℃

元素分析値 (C₁₆H₂₅NOClF・0.8H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	63.54	7.88	4.12	10.42	5.58
実験値	63.62	8.03	4.38	11.19	5.83

質量分析値 (m/z) : 277 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.31-1.45 (1H, m), 1.65-1.85 (5H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.10-2.19 (2H, m), 2.79-2.93

36

5.33 15.69 7.10

*0 Hz), 8.73 (1H, br)

【0070】実施例40

4-(3-アミノプロポキシ)-7-フルオロインダン 400mg, トリエチルアミン343μl, 塩化プロピオニル200μl, 水素化アルミニウムリチウム108mgを用い, 実施例3, 4と同様の方法で, 4-[3-(プロピルアミノ)プロポキシ]-7-フルオロインダン・塩酸塩360mg得た。

融点: 156-158℃

※5, 3.5 Hz), 6.90 (1H, dd, J=9.5, 9.5 Hz)

【0071】実施例41

4-(3-プロモプロポキシ)-7-フルオロインダン 230mg, ジエチルアミン3mlを用い実施例39と同様の方法で, 4-[3-(ジエチルアミノ)プロポキシ]-7-フルオロインダン臭化水素酸塩を227mg得た。

融点: 120-123℃

★【0072】実施例42

4-(3-プロモプロポキシ)-7-フルオロインダン 273mg (1.0mmol) にピペリジン1mlを加え, 室温下1時間攪拌した。水を加え, 塩化メチレンで抽出し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=10:1) で精製し, 無色油状物260mgを得た。これを常法により塩酸塩とすることにより, 1-[3-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]プロピル]ピペリジン・塩酸塩162mg (52%) を無色結晶として得た。

★40 融点: 176-178℃

元素分析値 (C₁₆H₂₅NOClF・0.8H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	63.54	7.88	4.12	10.42	5.58
実験値	63.62	8.03	4.38	11.19	5.83

(6H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 4.03 (2H, t, J=5.86 Hz), 6.76 (1H, dd, J=8.79, 3.90 Hz), 6.91 (1H, dd, J=8.79, 8.79 Hz), 9.91 (1H, br)

【0073】実施例43

37

7-フルオロ-4-インダノール1.5g, プロモプチルフタルイミド3.33gと炭酸カリウム2.05g, 包水ヒドラジン2mlを用いた実施例37と同様な方法で4-(4-アミノプトキシ)-7-フルオロインダン・塩酸塩を1.8g得た。

融点: 121-124℃

質量分析値(m/z): 223 (M⁺)

赤外線吸収スペクトル(KBr) cm⁻¹: 1496, 1248

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.67-1.78 (4H, m), 2.05 (2*

元素分析値(C₁₅H₂₃NOFC1・0.9H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	59.26	8.22	4.61	11.66	6.25
実験値	59.31	8.13	4.64	11.87	6.48

質量分析値(m/z): 251 (M⁺)

赤外線吸収スペクトル(KBr) cm⁻¹: 1488, 1246

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.71-1.88 (4H, m), 2.05 (2H, t t, J=4.5, 4.5Hz), 2.72 (6H, s), 2.81-2.89 (4H, m), 3.08 (2H, t, J=9.0Hz), 3.97 (2H, t, J=7.5Hz), 6.75 (1H, dd, J=11.0, 5.0Hz), 6.87 (1H, dd, J=11.0, 11.0Hz)

【0075】実施例45

4-(4-アミノプトキシ)-7-フルオロインダン200mgをアセトン5mlに溶かし, そこへヨウ化エチル143μlと炭酸カリウム250mgを加え, 8時間加熱還流した。反応溶液に, 飽和食塩水20mlを加え, エーテル10mlで3回抽出し, エーテル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 減圧下濃縮した。得られたオイルをエーテル10mlに溶かし攪拌しながら4N塩酸の酢酸エチル溶液を加えた。析出してきた塩を濾過し, エーテルで洗浄した後, 乾燥することにより, 4-※

元素分析値(C₁₂H₁₇NOFC1として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	58.66	6.97	5.70	14.43	7.73
実験値	58.44	7.03	5.69	14.28	7.87

質量分析値(m/z): 209 (M⁺)

赤外線吸収スペクトル(KBr) cm⁻¹: 1496, 1246

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 2.06 (2H, t t, J=7.0, 7.0Hz), 2.61 (3H, s), 2.87-2.91 (4H, m), 3.28 (2H, t, J=5.0Hz), 50

38

*H, t t, J=5.0, 5.0Hz), 2.79-2.89 (6H, m), 3.96 (2H, t, J=7.5Hz), 6.75 (1H, dd, J=10.0, 5.0Hz), 6.89 (1H, dd, J=10.0, 10.0Hz)

【0074】実施例44

4-(4-アミノプトキシ)-7-フルオロインダン150mg, 蟻酸2ml, ホルムアルデヒド2mlを用い実施例38と同様な方法で4-[4-(ジメチルアミノ)プトキシ]-7-フルオロインダン・塩酸塩を161mg得た。

融点: 69-72℃

質量分析値(m/z): 279 (M⁺)

赤外線吸収スペクトル(KBr) cm⁻¹: 1496, 1248

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

※[4-(ジエチルアミノ)プトキシ]-7-フルオロインダン・塩酸塩を85mg得た。

融点: 111-114℃

質量分析値(m/z): 279 (M⁺)

赤外線吸収スペクトル(KBr) cm⁻¹: 1496, 1248

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.22 (6, t, J=7.0Hz), 2.05 (2H, t t, J=4.5, 4.5Hz), 2.81-2.89 (6H, m), 3.04-3.11 (4H, m), 3.95-4.00 (2H, m), 6.75 (1H, dd, J=8.5, 4.0Hz), 6.89 (1H, dd, J=8.5, 8.5Hz)

【0076】実施例46

7-フルオロ-4-インダノール300mg, 臭化エチレン3.7ml, 40%メチルアミンのメタノール溶液10mlを用い実施例39, 40と同様な方法で, 4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]-7-フルオロインダン・塩酸塩を340mg得た。

融点: 174-177℃

質量分析値(m/z): 251 (M⁺)

赤外線吸収スペクトル(KBr) cm⁻¹: 1496, 1246

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 2.25 (2H, t, J=5.0Hz), 6.81 (1H, dd, J=10.0, 5.0Hz), 6.92 (1H, dd, J=10.0, 10.0Hz)

【0077】実施例47

4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]-7-フルオロインダン160mgを用い実施例11と同様な方法で4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-7-フルオロインダン・塩酸塩を168mg得た。

融点: 178-181°C

元素分析値 (C₁₃H₁₉NOFCIとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	60.11	7.37	5.39	13.65	7.31
実験値	59.74	7.79	5.40	13.84	7.19

質量分析値 (m/z): 223 (M⁺)赤外線吸収スペクトル (KBr) cm⁻¹: 1494, 1246核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 2.06 (2H, t, J=7.0, 7.0 Hz), 2.83 (6H, s), 2.85-2.93 (4H, m), 3.48 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.36 (2H, t, J=5.5 Hz), 6.82 (1H, dd, J=8.5, 4.0 Hz), 6.93 (1H, dd, J=8.5, 8.5 Hz)

* 【0078】 実施例48

40%メチルアミン・メタノール溶液10mlに, 室温下, 4-(2, 3-エポキシプロポキシ)-7-フルオロインダン250mg (1.20mmol)を加え, 同温にて5時間攪拌した。次いで溶媒を減圧留去し, 残留物を常法によりフマル酸塩とすることにより, 7-フルオロ-4-(3-メチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)インダン・フマル酸塩195mg (46%)を無色結晶として得た。

融点: 182-184°C

元素分析値 (C₁₆H₂₀NO₄F・0.25H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	59.69	6.85	4.64	6.29
実験値	59.87	6.72	4.77	6.28

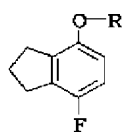
質量分析値 (m/z): 239 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.96-2.10 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.50 (1H, s), 2.71-2.97 (6H, m), 3.84-3.97 (2H, m), 3.

99-4.10 (1H, m), 6.39 (1H, s), 6.74 (1H, dd, J=8.79, 3.42 Hz), 6.89 (1H, dd, J=8.79, 8.79 Hz)

【0079】

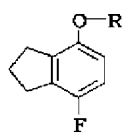
【表2】



	R		R
1		7	
2-A		8	
2-B		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	

【0080】

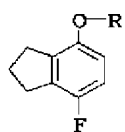
【表3】



	R		R
14		21	
15		22	
16		23	
17		24	
18		25	
19		26 (A)	
20			

【0081】

【表4】



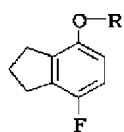
	R		R
26 (B)		33	
27		34	
28		35	
29		36	
30		37	
31		38	
32		39	

【0082】

【表5】

47

48



	R		R
40		47	
41		48	
42			
43			
44			
45			
46			

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶

A 6 1 K 31/445
31/495

C 0 7 C 217/34
217/52
217/56
217/74
271/24
271/28

C 0 7 D 207/08
207/12
211/22
211/42
211/46
241/04

識別記号
A E N

片内整理番号

7457-4H
7457-4H
7457-4H
7457-4H
9451-4H
9451-4H

F I

技術表示箇所

295/08 Z
453/02

(72)発明者 矢次 真一
茨城県土浦市上高津新町 8-10 サンライ
ズワカバ302号

(72)発明者 山口 時男
埼玉県浦和市領家 6-16-3 シティコア
402号

FLUOROINDANE DERIVATIVE

Patent number: JP8040999
Publication date: 1996-02-13
Inventor: FUJII MITSUO; HAYASHIBE SATOSHI;
TSUKAMOTO SHINICHI; YATSUGI
SHINICHI; YAMAGUCHI TOKIO
Applicant: YAMANOUCHI PHARMA CO LTD
Classification:
- International: **C07D295/08; A61K31/135; A61K31/165;
A61K31/40; A61K31/435; A61K31/445;
A61K31/4465; A61K31/495; A61P25/20;
A61P25/24; A61P25/26; A61P43/00;
C07C217/20; C07C217/34; C07C217/52;
C07C217/56; C07C217/74; C07C271/24;
C07C271/28; C07D207/08; C07D207/12;
C07D211/22; C07D211/42; C07D211/46;
C07D241/04; C07D453/02; A61K31/165;
C07D207/08; C07D241/04; C07D295/00;
A61K31/135; A61K31/165; A61K31/40;
A61K31/435; A61K31/445; A61K31/4465;
A61K31/495; A61P25/00; A61P43/00;
C07C217/00; C07C271/00; C07D207/00;
C07D211/00; C07D241/00; C07D453/00;
A61K31/165; C07D207/00; C07D241/00;
(IPC1-7): C07C217/20; A61K31/135;
A61K31/165; A61K31/40; A61K31/435;
A61K31/445; A61K31/495; C07C217/34;
C07C217/52; C07C217/56; C07C217/74;
C07C271/24; C07C271/28; C07D207/08;
C07D207/12; C07D211/22; C07D211/42;
C07D211/46; C07D241/04; C07D295/08;
C07D453/02**
- european:
Application number: JP19940183379 19940804
Priority number(s): JP19940183379 19940804

[Report a data error here](#)

Abstract of JP8040999

PURPOSE:To provide a new compound having selective 5-HT reincorporation inhibitory effect, 5-HT₂ receptor antagonistic effect and antidepressant and antianxiety activity, useful for therapy of depression, etc., and reduced in side effects.
CONSTITUTION:This new compound is expressed by formula I (R<1> is, e.g. a piperidinyl which may be substituted at 1 position, pyrrolidinyl or a lower alkyl substituted with amino, diethylamino, etc., at omega position) or its salt, e.g. 1-ethoxycarbonyl-4-[(7-fluoro-4-indanyl)oxyl]piperidine. This compound of formula I can be synthesized by reacting a compound of the formula, XR<1a> (R<1a> is an amino-protecting group; X is a halogen, mesyloxy, etc.) with an indanol compound of formula II and subsequently removing the protecting group. It is useful as a therapeutic agent effective for depression, depression symptoms, anxiety neurosis, psychosomatic disease, autonomic ataxia, anorexia or anxiety complaint and reduced in side effect. It is also useful as a therapeutic agent for reduction of spontaneity, atrabiliary mood, anxiety, impatience, hallucination, delusion, hypochondria, sleep disorder, etc., which are respectively symptoms related to cerebrovascular disease or Alzheimer's disease.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide